

**‘Shaping the Future of Laboratory Medicine’:  
Update December 2013**

**IFCC Executive Board**

**Background:**

In May 2013 IFCC launched a one year consultation on the future organisation and delivery of laboratory medicine services. This consultation was facilitated by the distribution of a short pamphlet entitled ‘Shaping the Future of Laboratory Medicine’. The consultation will conclude with a definitive debate at the IFCC Council meeting in Istanbul in June 2014.

The Executive Board (EB) is greatly encouraged by the high level of debate that has already taken place amongst IFCC Members during the first six months of the consultation. We have met with or corresponded with several IFCC Members and have promoted discussion at all five IFCC Regional Federations. We are aware that several Members have the topic under active discussions with their membership and we are encouraged that many will come to the debate in Istanbul with a detailed understanding of the topic as it applies to the patients that they serve.

The purpose of this short article at the ‘mid-point’ of the consultation is to review the issues that have arisen to date and to encourage all IFCC Members to use the final six months of the consultation to develop their own vision and action plan to aid ‘Shaping the Future of Laboratory Medicine’.

**General Conclusions to Date:**

1. All responding IFCC Members agree on:
  - The growing importance and significance of laboratory medicine in health care
  - The rapid advances in quality, technology and delivery models in laboratory medicine
  - Progress towards personalized medicine and patient centred care
  - The globalisation of laboratory medicine and the need for further harmonisation
  - The need for evolution in the organisation and delivery of laboratory medicine services at local, national and international level
  - The need for IFCC to adapt so that it can provide strong global leadership
2. The initial reaction from some IFCC Members was to see ‘Shaping the Future of Laboratory Medicine’ as a threat. The focus of the immediate response was to look at the implications for their relationship with IFCC. Several specific questions were raised, which IFCC answered to the best of its ability in September 2013. However, as the consultation has progressed most IFCC Members have come to appreciate that this topic is just as relevant to the role of their society or company as it is to IFCC. Consequently, the focus of discussions has shifted to a mature internal debate that takes a long term view of the future of our profession and how it can best serve the patient.

### **Messages Emerging from the Consultation:**

3. The dominant consideration when looking to the future is the quality (defined in its widest sense) of the service that is provided by laboratory medicine to patients. This consideration should transcend the self interest of individuals, national societies and companies.
4. The results of a survey of IFCC Full Members conducted in November 2013 reveal that 100% are actively involved in clinical chemistry. However:
  - >50% are not active in transfusion, transplantation or informatics
  - ~50% are not active in genetics or virology
  - ~40% are not active in microbiology or molecular pathology
  - ~25% are not active in haematology or immunology
  - There is very little involvement with anatomic (cellular) pathologyThese data support the conclusions that:
  - Laboratory medicine and anatomic pathology should be considered as separate specialties
  - Many current IFCC Full Members are not active in important and emerging sub-specialties of laboratory medicine
  - Activity across the full scope of laboratory medicine at national and international level (including IFCC) may only be achieved by greater inclusivity. This may be achieved by closer collaboration with other professional organisations and/or changing the membership criteria to join IFCC.
5. Based on the results of the same survey:
  - >85% of IFCC Full Members contain medical, scientific or pharmacy graduates who have received specialist postgraduate training in laboratory medicineThis important finding opens up the possibility of shared knowledge and experience and possible harmonisation in the training of specialists in laboratory medicine.

### **Opportunities and Challenges for IFCC:**

6. Recent feedback from the World Health Organisation (WHO) indicates that:
  - IFCC is perceived as an organisation that has expertise in clinical chemistry but not in other sub-specialties of laboratory medicine
  - WHO would welcome a more inclusive IFCC as a global partner in laboratory medicine
7. A number of international organisations would be interested in greater collaboration with IFCC if it can be more inclusive and better represent all sub-specialties of laboratory medicine. Examples of areas of international collaboration include method standardisation, engagement with international clinical organisations, informatics, and professional leadership development.
8. Several national professional organisations with specialists in laboratory medicine have shown interest in becoming Full Members of IFCC but cannot do so under current IFCC Statutes.
9. The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) conducted a survey of its Members shortly after the launch of 'Shaping the Future of Laboratory Medicine'. The survey focused on the narrow area of IFCC Membership and the immediate majority view was to resist change. The IFCC EB is aware that a number of European Members have now engaged actively in the wider debate looking at national as well international interests. IFCC trusts that all Members will use the year long consultation to consider this important topic in depth.

10. Feedback from IFCC Members indicates acceptance of the need for progress in the organisation and delivery of laboratory medicine services. The specific 'sticking point' as far as reform of IFCC is concerned appears to be the voting rights of Full Members. The IFCC EB recognises this as a challenge but cannot accept that it transcends the importance of patient safety and clinical experience. To date IFCC Members have suggested three possible models for voting rights within an inclusive IFCC:

- All IFCC Full Members have equal voting rights
- Countries that have IFCC Full Members have equal voting rights. If there is more than one IFCC Full Member per country the vote of that country will be divided:
  - Equally amongst the constituent IFCC Full Members
  - In proportion to the relative size of the constituent IFCC Full Members

IFCC is keen to hear from its existing Full Members of other possible models for voting rights. Ultimately, the decision will be taken by a ballot of existing IFCC Full Members.

### **The Next Six Months:**

11. In the six months that remain before the IFCC Council Meeting the IFCC EB invites its Full, Affiliate and Corporate Members to:

- Conduct a detailed discussion about the future of laboratory medicine as it affects their society/country or company.
- Share this discussion with other IFCC Members as appropriate
- Enter into dialogue with IFCC ([president@ifcc.org](mailto:president@ifcc.org)) following that discussion. This may include requests for clarification and/or feedback of plans or actions
- Ensure that the representative of the IFCC Member who attends the Council Meeting is well briefed on the consensus views of the Member society or company

12. IFCC will shortly issue a draft agenda for the Council Meeting and the ensuing debate. IFCC Members will be invited to comment on this agenda. IFCC will also prepare and issue a final 'question and answer' document at the end of March 2014. Therefore, all questions and points for clarification should be submitted by Thursday 19 March 2014.

### **Epilogue:**

The introduction of change is challenging at any level, and especially at international level. There are great opportunities for IFCC Members and for IFCC if we can embrace the changing world of laboratory medicine that we can all see. This is not the time for caution or for self interest – the patient deserves better. The following two 'US Presidential' quotations about change are worthy of reflection:

- "Change is the law of life and those who look only to the past or present are certain to miss the future" – *John F. Kennedy*
- "Change will not come if we wait for some other person or some other time. We are the ones we've been waiting for. We are the change that we seek" – *Barack Obama*

**5<sup>ème</sup> Congrès du Syndicat des Biologistes du Liban**  
**CHU notre Dame de Secours, Jbeil, 21- 22 Février 2014**

**Formation/habilitation du personnel dans un Laboratoire de Biologie Médicale**

***Dr Michel VAUBOURDOLLE***

Biologiste médical, Ph.D.

Chef du Pôle de Biologie Médicale et Pathologie, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, AP-HP, Paris, France



La réforme de la Biologie Médicale en France conduit désormais à une harmonisation des pratiques entre les secteurs public et libéral, à un choix de la « médicalisation » et non de l' « industrialisation » et à une réorganisation territoriale fondée sur le concept de laboratoire multi-sites garantissant la proximité avec le patient et le prescripteur. Le dispositif est complété par la notion de qualité prouvée dans un contexte européen et international, rendue possible par le processus d'accréditation obligatoire selon les normes ISO 15189 et 22870.

L'accréditation d'un laboratoire est fondée en premier lieu sur une reconnaissance par des pairs de la compétence du personnel. La norme ISO 15189 dans ses versions 2007 puis 2012 insiste sur ce point en particulier au niveau des exigences techniques (chapitre 5.1). Nous passerons rapidement en revue ces exigences normatives en y ajoutant celles demandées par le COFRAC en France.

Une définition des termes employés tels que qualification, formation, habilitation sera proposée. Une séquence d'opération est également recommandée pour mettre en place au sein du système de management de la qualité du laboratoire une maîtrise du processus « ressources humaines ». En bref, il est nécessaire de définir les postes de travail, définir les éléments à maîtriser par poste de travail pour être habilité sur ce poste, établir des critères qualitatifs et quantitatifs d'habilitation, définir la durée de l'habilitation, définir la conduite à tenir en cas d'absence prolongée, habilitier les personnels. Le périmètre de ces actions sera évoqué. Des exemples de grille d'habilitation seront donnés. Pour ce qui concerne le suivi du système qualité, un point important concerne les dispositions prises pour assurer le maintien des compétences du personnel avec notamment la mise en place des matrices de compétences. Enfin, une présentation des écarts les plus fréquents relevés sur ce sujet sera faite.

La criticité élevée de cet aspect de l'accréditation des laboratoires en fait un sujet essentiel pour ceux qui souhaitent s'engager dans cette démarche. La maîtrise de ce processus passe par une implication importante de l'encadrement technique et biologique et par une remise en cause des pratiques existantes.

**5<sup>ème</sup> Congrès du Syndicat des Biologistes du Liban**  
**CHU notre Dame de Secours, Jbeil, 21- 22 Février 2014**

**Exigences sur la vérification – validation de méthodes dans un processus d'accréditation ISO 15189**

**Dr Michel VAUBOURDOLLE**

Biologiste médical, Ph.D.

Chef du Pôle de Biologie Médicale et Pathologie, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, AP-HP, Paris, France



La réforme de la Biologie Médicale en France conduit désormais à une harmonisation des pratiques entre les secteurs public et libéral, à un choix de la « médicalisation » et non de l' « industrialisation » et à une réorganisation territoriale fondée sur le concept de laboratoire multi-sites garantissant la proximité avec le patient et le prescripteur. Le dispositif est complété par la notion de qualité prouvée dans un contexte européen et international, rendue possible par le processus d'accréditation obligatoire selon les normes ISO 15189 et 22870.

Dans ce cadre, la maîtrise du processus de réalisation de l'examen de Biologie Médicale avec ses 3 phases préanalytique, analytique et postanalytique est bien sûr au centre du système qualité du laboratoire, la phase analytique constituant le « cœur de métier ». La norme ISO 15189 dans ses versions 2007 et 2012 précise les exigences à atteindre, notamment dans les chapitres 5.3, 5.5 et 5.6.

Nous évoquerons la nature de ces exigences normatives, en détaillant plus précisément celles préconisées par le COFRAC pour la vérification/validation de méthodes.

Pour les méthodes quantitatives, exigences concernant la gestion des procédures analytiques seront discutées. Les caractéristiques de performances à évaluer seront évoquées fonction du type de méthode. Les termes justesse, exactitude, fidélité, spécificité, sensibilité analytique seront définis. Les méthodes de vérification/validation préconisées par la SFBC seront présentées.

Pour les méthodes qualitatives, l'élément essentiel du dossier de vérification/validation est l'analyse des risques (méthodes des 5M ou AMDEC) permettant la définition des étapes critiques et la documentation concernant les preuves de maîtrise de ces risques. Des exemples seront donnés pour illustrer ces notions. Enfin, des cas d'écarts fréquents seront présentés.

Cet aspect très technique de l'accréditation recentre l'exercice de la biologie médicale sur son cœur de métier analytique et constitue un des piliers de la qualité des laboratoires en santé humaine.

## **The challenges of ISO 15189**

**Dr Ghassan Hallak**

**Laboratoires Saint Elie Zalka**

International definitions of ISO 15189 describe it as an “accreditation tool that demonstrates the competence of a medical laboratory and ensures the delivery of timely, accurate and clinically reliable results”. But to achieve such a status, the laboratory must overcome enormous difficulties and hurdles. To be labeled as competent, the laboratory must prove that the staff have a modern outlook, and are implementing state-of-the-art processes of activity. To ensure that its results are accurate, clinically useful, and delivered on time, the laboratory must establish strict procedures and ensure that these are understood, and rigorously executed, by all employees. In Lebanon, where enforcement of laws and regulations have suffered under the pressures of political events, trying to establish levels of performance and discipline like those required by ISO 15189, a laboratory must swim against the currents and adopt a high level of commitment to quality and discipline. In this presentation Dr. Hallak will reveal the experiences of such a laboratory, and will point out the huge problems and pitfalls that must be faced by any laboratory wishing to undertake such a project.

# PLACE DU LABORATOIRE DANS LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

**Jean-François Schved**

Université Montpellier I et CHU Montpellier

La biologie de la maladie thromboembolique veineuse pourrait s'appliquer à trois domaines : la prévision du risque thromboembolique, le diagnostic de thrombose et la surveillance des traitements antithrombotiques. Nous n'aborderons pas ici le troisième point qui fait l'objet de développement spécifique.

## Prévision du risque thromboembolique

Le bilan de thrombophilie comporte habituellement le dosage d'antithrombine, de Protéine C et de Protéine S, la recherche d'antiphospholipides et celle de la de mutation sur le gène du facteur V ou du facteur II. Son intérêt pour la prévention primaire du risque thromboembolique veineux est très faible. La place de ce bilan pour la prévision et la prévention du risque de récurrence est un peu mieux cernée: chez un patient à antécédent de maladie thromboembolique, la découverte d'une anomalie moléculaire de type thrombophilie permet d'anticiper un risque augmenté de récurrence. Néanmoins, il faut différencier les différents types de thrombophilies : l'information présence du V Leiden ou mutation sur le gène du facteur II est peu prédictive. Par contre, la découverte d'un déficit en Protéine C, en protéine PS, ou en antithrombine dans une famille à accidents thromboemboliques confirmés est informative. De même les syndromes antiphospholipides, les mutations F V Leiden ou F II G20210A homozygotes ainsi que les mutations composites hétérozygotes V + II, ont un risque élevé de récurrence.

Le bilan de thrombophilie n'a donc d'intérêt pour les choix thérapeutiques que replacé dans son contexte clinique.

## Diagnostic de thrombose

Actuellement, aucun examen biologique ne permet de faire un diagnostic de thrombose. Ce diagnostic relève exclusivement de l'imagerie ultrasonographie. Par contre, il est parfaitement démontré que la valeur négative des D-Dimères reste une donnée essentielle, principale application des D-dimères. En ce qui concerne le diagnostic positif de thrombose veineuse, et le suivi des thromboses veineuses profondes traitées, les données de la littérature sont beaucoup plus contestables. Elles seront discutées lors de l'exposé.

## **FAUT-T-IL SURVEILLER LES TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES ?**

**Jean-François Schved**

Université Montpellier I et CHU Montpellier

La généralisation des traitements antiplaquettaires utilisés dans la maladie artérielle avec ses trois points d'impact principaux : accidents vasculaires cérébraux, transitoires ou définitifs, insuffisance coronaire et artériopathie oblitérante des membres inférieurs a permis de mettre en évidence une extrême variabilité de réponse aux médicaments antiplaquettaires tout particulièrement pour l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel.

De nombreuses explications ont pu être apportées à cette variabilité individuelle : problèmes d'absorption, polymorphismes génétiques sur les gènes des récepteurs à l'ADP ou des glycoprotéines, polymorphismes au niveau de divers cytochromes. La question s'est donc posée de l'utilisation de la biologie pour adapter les doses ou les types de médicaments antiplaquettaires.

### Examens proposés

De nombreux examens ont été proposés : le temps de saignement, l'agrégométrie in-vitro en présence des différents agonistes (ADP, Ristocétine, collagène, acide arachidonique), le temps d'occlusion plaquettaire ( PFA100® ), les tests à effectuer en salle d'angioplastie voire au lit du malade (type Verify Now®), cytométrie en flux avec étude la phosphorylation de la protéine VASP, approche biochimique à l'aide de marqueurs d'activation de type TXB2.

### Utilisation en pratique

L'application de ces examens et la surveillance des médicaments antiplaquettaires à fait l'objet de nombreux travaux dans la littérature. Leur utilisation actuelle reste limitée à certains domaines bien précis. Ils ne sauraient devenir des tests de surveillance des médicaments antiplaquettaires, mais peuvent, dans certaines circonstances, aider à la compréhension des échecs, voire à la gestion des traitements.



# MONITORING DES ANTICOAGULANTS ORAUX ET DIRECTS : SPECIFICITES ET REALITES

Pr I. ELALAMY

Service d'Hématologie Biologique Hôpital TENON HUEP-UPMC PARIS

Contrairement aux AVK et leur incontournable INR, aucun monitoring n'est requis à l'heure actuelle pour l'usage classique des nouveaux freins de la coagulation, les AOD, Anticoagulants Oraux Directs d'action spécifique (1). Compte-tenu de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques, la reconnaissance de leur bénéfice clinique a abouti à leur autorisation de mise sur le marché dans différentes indications sans aucun suivi biologique de l'effet antithrombotique. La simplicité d'emploi avec une prise orale d'une dose fixe sans monitoring ni interférence alimentaire sont des atouts indéniables pour le confort du patient et du prescripteur.

Toutefois, des tests dédiés ont été développés et ils sont disponibles pour vérifier l'absence ou la présence d'une activité anti-Xa ou anti-IIa chez un patient en contexte hémorragique ou en péri-opératoire en urgence. On peut savoir si le patient est au-delà ou en-deçà d'un seuil dit « hémostatique » de 30 ng/ml proposé par les experts (2).

De toute façon, en cas d'hémorragie aiguë et grave, l'attitude comme avec tout autre anticoagulant est de compenser les pertes par la perfusion de culots globulaires et de plasma, de substituer par des facteurs de la coagulation opérationnels par des concentrés de complexes prothrombiniques type PPSB avec du VII activé (NovoSeven) ou en utilisant du FEIBA pour neutraliser au plus vite l'activité anticoagulante. Les dosages d'activité résiduelle confirmeront spécifiquement la réversion attendue.

Les experts proposent donc d'utiliser ces tests pour vérifier le seuil plasmatique pour autoriser un acte chirurgical ou le différer en cas d'activité encore significative.

Dans les autres circonstances médicales (insuffisance rénale, sujet très âgé, petit poids, obésité, récurrence thrombotique, suspicion de surdosage, compliance...), il n'existe en fait aucun abaque ni de valeurs cibles validées en pratique clinique. Les niveaux d'activité rapportés dans les cohortes limitées de patients soulignent la grande variabilité interindividuelle et confortent la large fenêtre thérapeutique de ces AOD (3).

La normalité des tests globaux de la coagulation comme le Temps de Quick (TQ) ou le Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) ou même le Temps de Thrombine (TT), ne doit pas suffire à rassurer sur la compétence hémostatique du patient. Leur variation dépend en fait de nombreux facteurs (type de réactifs, type d'anticoagulants, importance des co-morbidités, niveaux des autres cofacteurs de la coagulation...) (4).

Nous aborderons au cours de cette présentation l'état actuel des connaissances sur les tests disponibles pour prendre en charge les traitements par AOD dans ces circonstances particulières en analysant leur utilité et leurs limites en pratique clinique quotidienne.

## Références

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. American College of Chest Physicians: Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012
2. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blaise N, Fontana P, Cohen A, Llau JL, Rosencher N, Schved JF, de Maistre E, Samama MM, Mismetti MM, Sié P. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) – Ann Fr Anesth Rea 2013
3. Di Minno A, Spadarella G, Prisco D, Franchini M, Lupoli R, Nicola M, Di Minno D. Clinical Judgment When Using Coagulation Tests during Direct Oral Anticoagulant Treatment: A Concise Review. Sem Thromb Hemost 2013
4. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W: Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost 2013

## **Contribution of immunoglobulins serum free light chains in the management of monoclonal gammopathies:**

Monoclonal gammopathies are comprised of wide range of different identities in which the diagnostic backbone is the detection and characterization of a monoclonal protein produced by an abnormal plasma cell. Altered immunoglobulin free light chains are frequent in these patients and, the introduction on the last decade of a new assay for the quantification of serum free light chains kappa and lambda has proven to be an important tool for the screening, diagnostic, prognostic and follow-up of multiple myeloma and other plasma cells dyscrasias. In the present lecture we will review the biology of free light chains production and renal metabolism, the different techniques available for the measurement of light chains, and finally the polyclonal serum free light chains immunoassay and its applications. Nowadays, the assay is recommended by several international guidelines and it is recommended in all monoclonal gammopathies in the screening, diagnostic and prognostic, and its use is also mandatory in the monitoring of entities as Non-secretory multiple myeloma and AL amyloidosis, and in all patients who achieved a complete response in order to evaluate strict complete response.